

# 性分化疾患の基礎と臨床

長谷川奉延

慶應義塾大学医学部小児科学教室

## はじめに

性分化疾患 (disorders of sex development; DSD) は、染色体、性腺、または解剖学的性 (内性器の性および外性器の性) が非定型的である先天性の状態である。本稿では、性分化疾患を理解するための基礎知識、性分化疾患の概念、性分化疾患各論について述べる。

## 性分化疾患を理解するための基礎知識

### 1. ヒトの6つの性

医学および医療においては、ヒトの6つの性を考える。すなわち、染色体の性、性腺の性、内性器の性、外性器の性、性同一性、法律上の性である (表1)。大多数の男性あるいは女性は、この6つの性は一致する。染色体の性は受精時にすでに決定されており、通常46,XYまたは46,XXである。性腺の性は、男女共通の性腺原基 (未分化性腺) から分化する精巣または卵巣である。内性器の性は、男女共通の内性器原基 (ウォルフ管またはミュラー管) から分化する精巣上体・輸精管・精嚢または子宮・卵管・膣上部1/3である。ウォルフ管は精巣上体・輸精管・精嚢へ、ミュラー管は子宮・卵管・膣上部1/3へ分化する。外性器の性は、男女共通の外性器原基 (生殖結節) から分化する陰茎・陰嚢または陰核・陰唇である。したがって、性腺・内性器・外性器の原基は発生学的に男女共通であり、男女どちらの性へも分化する能力 (bipotential) を有する。性同一性 (gender identity) は、自分のことを男と思うか、あるいは女と思うかの性の自己意識のことである。法律上の性は、戸籍上、男性として登録されているか、あるいは女性として登録されているか、のことである。

なお、生物学的に性を考える際には「脳の性」が重要であり、ヒトにおいても脳の性が重要であることは言をまたない。しかし、ヒトのみを対象とした医療の場面で

表1 医学および医療におけるヒトの6つの性

	男性	女性
染色体の性	46,XY	46,XX
性腺の性	精巣	卵巣
内性器の性	精巣上体・輸精管・精嚢	子宮・卵管・膣上部1/3
外性器の性	陰茎・陰嚢	陰核・陰唇
性同一性	男性	女性
法律上の性	男性	女性

6つの性における注意点は以下のとおりである。胎児期の性腺、内性器、および外性器の原基である、未分化性腺、ウォルフ管とミュラー管、生殖結節は男女共通である。内性器の性および外性器の性を合わせて解剖学的性と呼ぶ。

は脳の性の1つの現象である性同一性にあえて着目していることをご理解いただきたい。

### 2. ヒト性分化の3つの過程

胎児期に染色体上に存在する遺伝子のプログラムのもとに性腺、内性器、外性器が分化する過程を性分化と総称する。すなわち、性分化は上述の6つの性のうち、染色体の性、性腺の性、内性器の性、外性器の性を扱う。性分化は3つの過程、未分化性腺形成、性腺への分化、内性器および外性器分化から成り立つ (図1)。

未分化性腺形成の過程は男女同一であり、*SFI* [1]

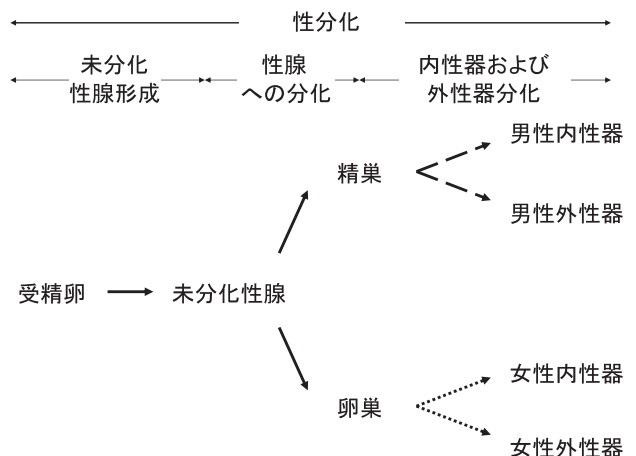


図1 性分化の3過程

ヒト性分化は未分化性腺形成、性腺への分化、内性器および外性器分化の3過程から成り立つ。内性器および外性器分化の過程における破線はホルモン作用 (アンドロゲンおよび抗ミュラー管ホルモン) を、点線はホルモン作用によらない自然的作用を意味する。

連絡先：長谷川奉延，慶應義塾大学医学部小児科学教室  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35  
TEL：03-3353-1211 (内線62365)  
FAX：03-5379-1978  
E-mail：thaseg@a6.keio.jp

および *WT1* [2] などの遺伝子に支配される。未分化性腺の段階では、組織学的、および遺伝子発現的に男女の区別はない。

性腺への分化で初めて男女差を生じる。すなわち、Y染色体上に唯一存在する性決定遺伝子である *SRY* [3] により未分化性腺は精巣への分化を決定づけられる。一方、*SRY* が存在しないと未分化性腺は卵巣への分化を決定づけられる。この意味において、*SRY* は未分化性腺が精巣あるいは卵巣のどちらに分化するかを決定するスイッチの機能を有している。ひとたび、精巣への分化を決定づけられた後、*SOX9* [4] をはじめとする常染色体上に存在するさまざまな精巣決定遺伝子群が次々と作用することで精巣に分化する。一方、卵巣への分化を決定づけられた後にどのような分子により卵巣に分化するかは必ずしも解明されていない。

内性器および外性器の分化は、ホルモン作用の有無による。胎児期の精巣は、2つのホルモン、アンドロゲンと抗ミューラー管ホルモン（ミューラー管抑制因子）を分泌する。内性器原器であるウォルフ管はアンドロゲン作用により男性内性器に分化し、ミューラー管は抗ミューラー管ホルモン作用により退縮する。一方、胎児期の卵巣はホルモンを分泌せず、2つのホルモン作用がないとウォルフ管は自然に退縮し、ミューラー管は自然に女性内性器に分化する。外性器原器である生殖結節はアンドロゲン作用により男性外性器に分化し、ホルモン作用がないと自然に女性外性器に分化する。

## 性分化疾患の概念

### 1. 定義

性分化疾患 (disorders of sex development; DSD) は上記の性分化過程の障害による疾患群であり、染色体、性腺、または解剖学的性(内性器の性および外性器の性)が非定型的である先天的状態と定義される [5, 6]。したがって、性分化疾患では医学および医療で考えるヒトの6つの性のうち、染色体の性、性腺の性、解剖学的性(内性器の性および外性器の性)に焦点をあてている。過去に性分化疾患に相当する用語として、インターセックス、半陰陽などが用いられていたが、これらは患者家族にとって蔑視的な意味が潜むと感じられることから、現在では性分化疾患という用語に統一された。

### 2. 分類

性分化疾患の分類を表2に示す [5, 6]。

### 3. 疫学

諸外国の文献上のデータから、DSDは約4,500人に1人と推定されているが、わが国において信頼性の高い疫学成績はない。

## 性分化疾患各論

以下、性分化疾患各論として、近年臨床的に注目されている4疾患を概説する。

### 1. クラインフェルター症候群

**【定義・概念】** クラインフェルター症候群 (以下KS) は染色体核型47,XXYで特徴づけられる疾患であり、性染色体異常に伴う性分化疾患の代表である (表2)。

**【原因・病因】** 過剰X染色体は、①精子形成時の第1成熟分裂異常による24,XY精子細胞 (53%)、②卵子形成時の第1成熟分裂あるいは第2成熟分裂の異常による24,XX卵子細胞 (各35%あるいは9%)、③受精後早期の卵割異常によるX染色体不分離 (45,Y/47,XXY) およびそれに引き続く45,Y細胞の脱落 (3%) に由来する。

**【疫学】** 大規模なスクリーニングにより、KSの有病率は男児出生100,000人あたり152人 (およそ660人に1人) と判明した [7]。一方、実際に診断されるKSは全体の25~50%にしかすぎない、あるいは思春期年齢前に診断される患者は10%にすぎないとの報告もある。この診断例の少なさは、多くの未診断KSのQOLは生涯良好であることを示唆する。

**【病態生理】** *SHOX* 遺伝子の過剰 (遺伝子量効果) が高身長の主因である。*SHOX* 遺伝子はX染色体短腕の擬常染色体領域に座位し、四肢遠位部に発現する成長促進因子である。*SHOX* 遺伝子はX染色体の不活化を受けないため、47,XXY個体では3コピー発現する。また無精子症の主因は減数分裂の際の染色体対合不全と考えられている。

**【臨床症状】** 高身長、女性化乳房、長い手足、やせ、無精子症による不妊などを認める。理学的所見上、成人における小精巣は必発である。一方KSの臨床症状の個体間差異は大きく、臨床症状のみからKSを診断することは困難である。

小児期KSでは言語機能障害が多い。すなわち、初期言語発達の遅れ、読解に関する学習障害、構文作成障害、言語性記憶障害などである [7]。

KSの犯罪 (convictions; 性的虐待および放火など) は一般集団より多い (ハザード比1.40, 95%信頼区間

表2 性分化疾患の分類

1) 性染色体異常に伴う性分化疾患 (DSD)
(1) 45, X およびその亜型 (ターナー症候群など)
(2) 47, XXY およびその亜型 (クラインフェルター症候群など)
(3) 45, X/46, XY およびその亜型 (混合性性腺異形成など)
(4) 46, XX/46, XY およびその亜型 (キメラ, 卵精巢性 DSD など)
2) 46, XY DSD
(1) 性腺 (精巢) 分化異常
i) 完全型性腺異形成 (索状性腺)
ii) 部分型性腺異形成 (SF1異常症など)
iii) 精巢退縮症候群
iv) 卵精巢性 DSD
(2) アンドロゲンあるいは抗ミューラー管ホルモン合成障害・作用異常
i) アンドロゲン合成障害(17 $\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症, 5 $\alpha$ 還元酵素欠損症, StAR異常症, P450オキシドレダクターゼ欠損症, など)
ii) アンドロゲン不応症
iii) LH 受容体異常症 (レイディヒ細胞無形成, レイディヒ細胞低形成)
iv) 抗ミューラー管ホルモン異常症および抗ミューラー管ホルモン受容体異常症 (ミューラー管遺残症)
(3) その他 (重症尿道下裂, 総排泄腔外反, など)
3) 46, XX DSD
(1) 性腺 (卵巣) 分化異常
i) 卵精巢性 DSD
ii) 卵巣発生異常
iii) 性腺異形成症
(2) アンドロゲン過剰
i) 胎児性 (21水酸化酵素欠損症, 11 $\beta$ 水酸化酵素欠損症, など)
ii) 胎児胎盤性 (アロマターゼ欠損症, P450オキシドレダクターゼ欠損症, など)
iii) 母体性 (黄体腫, 外因性, など)
(3) その他 (総排泄腔外反, ミューラー管形成不全症, 陰閉鎖, MURCS 症候群, など)

性分化疾患 (DSD) は大きく3つ, 染色体異常に伴う DSD, 46, XY DSD, 46, XX DSD に分類される。本分類方法は, 染色体の性に基づいた分類である。したがって性分化の3つの過程 (図1) のどこの障害であるかに言及しない。さらに, 1つの表現型が複数の分類にあてはまることがあることに注意を要する。たとえば卵精巢性 DSD は, 染色体異常に伴う DSD, 46, XY DSD, 46, XX DSD のどの分類にもあてはまりうる。

1. 23~1.59) [8]. KSにおける低い社会経済状況が犯罪に関係すると考えられている。

【診断】 染色体検査で診断を確定する。

【合併症】 平均IQは85~90といわれている。生命予後は一般に良好である。ただし, 思春期以降の合併症として両側性女性化乳房, 骨粗鬆症, 骨格異常 (漏斗胸, 側弯), 自己免疫疾患 (慢性甲状腺炎), 慢性気管支炎, 肺気腫, 悪性腫瘍 (縦隔胚細胞腫, 乳癌, 白血病), 静脈瘤, 糖尿病などを認める。

【治療】 近年, KSの無精子症による不妊に対し, 顕微鏡下精巢内精子採取法 (MD-TESE; microdissection-testicular sperm extraction) と顕微授精 (ICSI; intracytoplasmic sperm injection) を組み合わせた挙児獲得の報告が散見される。MD-TESEとは, 顕微鏡を用いて精巢中を詳細に観察し, 精子が存在する可能性のある太い精細管から精子採取を試みる手術である。MD-TESEによりKSの約半数で精子採取が可能であったとの報告もある [9].

## 2. SF1異常症

【定義・概念】 SF1異常症は46, XY DSDのうち, 部分型性腺異形成の代表的疾患である (表2)。なお, 46, XX 個体における SF1異常症は必ず性腺異形成をきたすわけではない。

【原因・病因】 SF1遺伝子の異常に起因する。多くは1アレル性機能喪失変異で発症する。

【病態生理】 未分化性腺形成の障害のため, 46, XY 個体において精巢への分化は不十分である。結果的に胎児期の精巢からの2つのホルモン分泌が低下する。

【臨床症状】 尿道下裂, 小陰茎などの外生殖器異常をきたす。生下時に法律上の性の決定に迷うことも稀ではない。しかし, 臨床症状のみから本症を疑うことは必ずしも容易ではない。

【診断】 SF1遺伝子解析により診断を確定する。

【合併症】 46, XX 個体における SF1異常症では, 早発閉経, 不安あるいは抑うつなどの精神症状をきたしうる [10].

**【治療】** 法律上の性に合わせて、必要に応じて性腺摘出術、外性器形成術を行う。性腺を摘出した法律上の女性に対して女性ホルモン補充療法を行う。

### 3. アンドロゲン不応症

**【定義・概念】** アンドロゲン不応症は、アンドロゲンに対する受容体レベルでの不応に起因する。46,XY性分化疾患のうち、アンドロゲンあるいは抗ミューラー管ホルモン合成障害・作用異常の代表的疾患である（表2）。

**【分類】** 完全型アンドロゲン不応症と不完全型アンドロゲン不応症に分類される。安全型は外性器完全女性型を示し、生下時に逡巡なく法律上の性を女性と決定される。不完全型の外性器は不完全女性型、不完全男性型、あるいは完全男性型を示す。外性器不完全女性型あるいは不完全男性型の際には生下時に法律上の性の決定に苦慮することもある。

**【原因・病因】** 46,XY 個体における X 染色体に存在するアンドロゲン受容体のヘミ接合性機能喪失変異による。したがって本症は X 連鎖劣性遺伝病である。

**【病態生理】** 精巣から胎生期および思春期にアンドロゲンが正常に分泌されるが、アンドロゲン受容体レベルでさまざまな程度の不応性を有するため、外性器を含む男性化障害をきたす。

**【臨床症状】** 症例により臨床症状の差異を認める。

完全女性型外性器：外性器は完全女性型を示す。子宮を欠如し、膣は盲端に終わる。陰毛および腋毛を欠如する。精巣は鼠径部あるいは腹腔内に存在する。思春期年齢に乳房の発達を認めるが、原発性無月経である。男性化徴候を伴う女性型外性器：陰核肥大、陰唇癒合などの外性器男性化を認める。精巣は陰唇内、鼠径部あるいは腹腔内に存在する。

不完全男性型外性器：矮小陰茎、尿道下裂、2分陰囊などを認める（図2）。しばしば停留精巣である。

完全男性型外性器：外性器は完全男性型であるが、無精子症による男性不妊を認める。

**【診断】** 臨床症状および検査成績から本症を疑う。X連鎖劣性遺伝と矛盾しない家族歴を有する際には診断は容易である。家族歴を有さない際は染色体46,XYであること、および血中 LH 高値、テストステロンおよびジヒドロテストステロン正常、hCG 負荷試験に対してテストステロンの反応性正常で本症を疑い、アンドロゲン受容体遺伝子解析により診断を確定する。

**【合併症】** 鼠径ヘルニア（法律上の女兒鼠径ヘルニアの1～2%は本症といわれている）。

**【治療】** 法律上の性に合わせて、必要に応じて性腺摘



図2 不完全型アンドロゲン不応症の外性器  
不完全型アンドロゲン不応症（17歳法律上男性）の外性器を示す。明らかな小陰茎および2分陰囊を認める。両側精巣は陰囊内に存在する。本患者は乳児期に尿道下裂の手術の既往を有した。

出術、外性器形成術を行う。性腺を摘出した思春期年齢到達後、女性は女性ホルモン補充療法を行う。近年、完全男性型外性器、男性不妊を示す本症に対し、MD-TESEとICSIを組み合わせた挙児獲得が報告された [11]。

### 4. ミューラー管形成不全症

**【定義・概念】** 46,XX 個体において子宮、卵管、膣上部1/3が欠損する疾患である（表2）。Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome 症候群とも呼ばれる。

**【原因・病因】** 女性内性器原器であるミューラー管の発生異常よると考えられる。ミューラー管形成不全症に男性化、片腎などを伴う疾患はWNT4遺伝子異常による [12, 13]。

**【臨床症状】** 2次性徴としての乳房発達は正常である。しかし、子宮欠損のために原発性無月経、不妊である。

**【診断】** 初経を認めない女性において、卵巢機能は正常であること、染色体46,XXであること、画像診断で子宮を欠損することから診断する。

**【合併症】** WNT4遺伝子の異常に起因するミューラー管形成不全症では多毛などの男性化徴候、片腎などを合併する。

## 引用文献

1. Luo X, Ikeda Y, Parker KL (1994) A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. *Cell* 77, 481-490.
2. Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, Mauer SM, Manivel JC, Striegel JE, Houghton DC, Junien C, Habib R, Fouser L, Fine RN, Silverman BL, Haber DA, Housman D (1991) Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 67, 437-447.
3. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW, Frischauf AM, Lovell-Badge R, Goodfellow PN (1990) A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 346, 240-244.
4. Foster JW, Dominguez-Steglich MA, Guioli S, Kwok C, Weller PA, Stevanovic M, Weissenbach J, Mansour S, Young ID, Goodfellow PN, Brook JD, Schafer AJ (1994) Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature* 372, 525-530.
5. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group (2006) Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 91, 554-563.
6. 緒方 勤, 堀川玲子, 長谷川奉延, 位田 忍, 向井徳男, 安達昌功, 有坂 治, 藤枝憲二 (2008) 性分化異常症の管理に関する合意見解. *日児誌* 112, 565-578.
7. Groth KA, Skakkebaek A, Host C, Gravholt CH, Bojesen A (2013) Klinefelter syndrome-A clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 98, 20-30.
8. Stochholm K, Bojesen A, Jensen AS, Juul S, Gravholt CH (2012) Criminality in men with Klinefelter syndrome and XYY syndrome. *BMJ Open* 22, e00065.
9. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN (2009) Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol* 182, 1108-1113.
10. Suwanai SA, Ishii T, Haruna H, Yamataka A, Narumi S, Fukuzawa R, Ogata T, Hasegawa T (2013) A report of two novel NR5A1 mutation families: possible clinical phenotype of psychiatric symptoms of anxiety and/or depression. *Clin Endocrinol (Oxf)* 78, 957-965.
11. Massin N, Bry H, Vija L, Maione L, Constancis E, Haddad B, Morel Y, Claessens F, Young J (2012) Healthy birth after testicular extraction of sperm and ICSI from an azoospermic man with mild androgen insensitivity syndrome caused by an androgen receptor partial loss-of-function mutation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77, 593-598.
12. Biason-Lauber A, Konrad D, Nayratil F, Schenle EJ (2004) A WNT4 mutation associated with Mullerian-duct regression and virilization in a 46, XX woman. *N Engl J Med* 351, 792-798.
13. Philibert P, Biason-Lauber A, Rouzier R, Pienkowski C, Paris F, Konrad D, Schoenle E, Sultan C (2008) Identification and functional analysis of a new WNT4 gene mutation among 28 adolescent girls with primary amenorrhea and müllerian duct abnormalities: a French collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 895-900.